

Сухомлин А.А.

к.мед.н., викладач кафедри біохімії
Української медичної стоматологічної академії

Гордієнко Л.П.

к.мед.н., доцент кафедри біохімії
Української медичної стоматологічної академії

Микитенко А.О.

к.мед.н., викладач кафедри біохімії
Української медичної стоматологічної академії

Непорада К.С.

д.мед.н, професор, зав. кафедри біохімії
Української медичної стоматологічної академії

Берегова Т.В.

д.біол.н., професор, зав. НДЛ «Фармакології і експериментальної патології»
Київського національного університету ім. Тараса Шевченка

**ВПЛИВ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ОРГАНАХ ТРАВНОГО
ТРАКТУ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ У СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ
(огляд літератури)**

Анотація: В статті розкривається взаємозв'язок слинних залоз та інших органів травного тракту. Розглядається механізм розвитку морфо-функціональних змін в тканинах слинних залоз з умов розвитку патологічних процесів у інших органах травного тракту. Розглядається роль слинних залоз у підтриманні морфо-функціонального стану органів травного тракту у фізіологічних умовах, а також за умов розвитку різноманітних патологічних процесів та їх корекції.

Аннотация: В статье раскрывается взаимосвязь слюнных желез и других органов пищеварительного тракта. Рассматривается механизм развития морфо-

функциональных изменений в тканях слюнных желез из условий развития патологических процессов в других органах пищеварительного тракта. Рассматривается роль слюнных желез в поддержании морфо-функционального состояния органов пищеварительного тракта в физиологических условиях, а также в условиях развития различных патологических процессов и их коррекции.

Summary: The article reveals the relationship between the salivary glands and other organs of the digestive tract. The mechanism of development of morpho-functional changes in the tissues of the salivary glands from the conditions of development of pathological processes in other organs of the digestive tract is considered. The role of salivary glands in maintaining the morpho-functional state of organs of the digestive tract in physiological conditions, as well as in the development of various pathological processes and their correction is considered.

Вступ. Слинні залози – це особлива група своєрідних реактивних органів, які здійснюють різноманітні функції, виявляють значний вплив на стан організму та реагують транзиторними морфо-функціональними змінами або стійкими дистрофічними порушеннями на фізіологічні та патологічні процеси в організмі людини. Зміни в слинних залозах необхідно розглядати в нерозривному зв'язку зі станом органів і систем всього організму. Відомо, що слинні залози тонко реагують на різноманітні зміни в організмі як фізіологічного характеру, так і на патологічні стани організму (захворювання нервової, травної, ендокринної систем, крові, автоімунні захворювання, авітамінози та ін.) [1, 2].

На фоні запальних захворювань організму, зокрема, при гострих формах апендициту та перитоніту, виявлено зниження функціональної активності слинних залоз і слиновиділення, зміни клітинного складу секрета, зміщення водневого показника в кислий бік. Також помічено збільшення слинних залоз

при менструації, вагітності, грудному вигодовуванні та інших фізіологічних та патологічних станах [3].

Л.М. Саяпіна доводить, що в клініці, в залежності від ступеня і поширеності запальних процесів у прилеглих тканинах, у слинних залозах виникають функціональні зміни, які виражаються у зниженні їх секретії, порушенні виведення іонів натрію та калію; у появі в секреті багаточисленних клітин епітелію протоків різних рівнів і лейкоцитів у великій кількості; у лімфоїдно-ретикулярній інфільтрації тканин слинних залоз. Також спостерігається зниження локального імунітету ротової порожнини через спад активності лізоциму у секреті слинних залоз та ротовій рідині та зниження вмісту секреторного IgA [4].

Розвиток метаболічних змін в слинних залозах при розвитку патологічних процесів в органах травного тракту. Натепер, слинні залози розглядаються як регіональний комплекс тиміколімфатичної системи, що підтверджується рядом факторів. У піднижньощелепних слинних залозах виявлені плазматичні клітини – продуценти імуноглобулінів всіх класів, які виявляються у слині [3].

Існує група реактивно-дистрофічних захворювань слинних залоз, симптоми яких завжди закономірно поєднуються з ураженням інших органів. Ці захворювання описані як синдроми: хвороба та синдром Мікуліча, хвороба та синдром Шегрена, синдром Херфордта [1, 3]. Rokorny G. (1991) та співавтори повідомляють про часте поєднання хронічного атрофічного гастриту з синдромом Шегрена, які при хронічному атрофічному гастриті типу А також супроводжуються гіпергастринемією [5].

Перебіг реактивно-дистрофічних процесів у слинних залозах залежить від перебігу основного захворювання. Реактивно-дистрофічні зміни в слинних залозах проявляються різноманітними патологічними станами: порушенням видільної та секреторної функції, гіперплазією залози – її припуханням. Зв'язок підшлункової та слинних залоз встановлений давно. Відома ознака Харвата – збільшення привушних залоз у деяких хворих на цукровий діабет та деякими

порушеннями вуглеводного обміну. У хворих на дисфункцію статевих та щитоподібної залоз може розвиватись генералізований ліпоматоз слинних залоз [3].

Одним з моментів патогенезу гіпосалівації може бути порушення мікроциркуляції у слинних залозах, що знаходить відображення в порушенні обміну мінеральних компонентів, ферментів, гормонів. Слина є біологічним середовищем для тканин і органів ротової порожнини, тому її склад, властивості, кількість та стан слинних залоз виявляють значний вплив на стан травної системи і організму вцілому. Є повідомлення про те, що при хронічному паротиті до патологічного процесу залучаються піднижньощелепні слинні залози з порушенням їхніх функцій, які проявляються на клінічно вираженій стадії і статистично достовірні на пізній [4, 6].

У регуляції фізіологічних процесів у травному тракті важливу роль відіграє фактор росту епідермісу (ФРЕ). ФРЕ має поліпептидну природу та продукується піднижньощелепними слинними залозами, Бруннеровими залозами та нирками. ФРЕ вперше був виділений з піднижньощелепних слинних залоз мишей, які є найбільш багатим джерелом цієї речовини. За даними J. Taylor та співавторів (1974), концентрація ФРЕ в піднижньощелепних слинних залозах мишей-самців складає біля 0,5% білків залози [7]. У людини ФРЕ локалізований в клітинах протоків піднижньощелепної слинної залози та в бруннерових залозах дванадцятипалої кишки. ФРЕ є потужним мітогеном для цілого ряду клітин ектодермального та мезодермального походження, а також для епітеліальних клітин, що походять з ентодерми. Ще перші дослідження, пов'язані з відкриттям ФРЕ показали, що він гальмує шлункову секрецію та сприяє загоєнню виразок шлунку, активуючи проліферацію епітелію, фібробластів та новоутворення судин. Видалення піднижньощелепних слинних залоз у щурів сприяє виникненню у них виразкових уражень шлунку під впливом цистеаміна внаслідок зниження вмісту ФРЕ у шлунковому соці [7].

Jones B.S. (1970) та співавтори описали випадок синдрому Золлінгера-Еллісона у поєднанні з гіперплазією слинних та бруннерових залоз, при якому

спостерігались виражені шлункова гіперсекреція та діарея, але не спостерігалось пептичної ульceraції [8].

Екстирпація піднижньощелепних слинних залоз щурів призводить до ульцерогенезу слизової оболонки шлунку, а пероральне призначення людського фактору росту епідерміса сприяло загоєнню виразок. Також важливо зазначити, що сіаладенектомія не впливала на шлункову секрецію [9]. ФРЕ, що утворюється в піднижньощелепних залозах, секретується в просвіт ТТ та здійснює трофічну дію на слизову оболонку, запобігаючи виразкоутворенню [7, 9]. Godley J.M. (1989) та Shiotani A. (1996) повідомляють про участь ФРЕ та нейропептидів у регуляції експресії гастрину [10, 11].

Слинні залози та слину розглядають як важливі компоненти локальної антибактеріальної неспецифічної резистентності тканин щелепно-лицевої ділянки. Нормальне функціонування слинних залоз перешкоджає проникненню мікробної флори за системою протоків у залозу. При зниженні імунологічного бар'єру і секреції відбувається збільшення кількості мікроорганізмів у порожнині рота, і вони можуть викликати запальні процеси в слинній залозі. Підвищення кількості мікрофлори в порожнині рота є важливим стимулом біосинтезу та секреції лізоциму слинними залозами. Порушення цієї взаємодії може привести до створення сприятливих умов для росту мікрофлори і розвитку патології м'яких тканин ротової порожнини [4, 12].

У розвитку захворювань слинних залоз важливу роль відіграє розвиток дисбактеріозу травного тракту. При дослідженні патогенезу захворювань слинних залоз, відмічаються якісні і кількісні зміни як представників головної, умовно патогенної мікрофлори, так і нормобіоценозу біотопу екологічної ніші [12, 13]. Невивченим залишається питання щодо антагоністичних і симбіотичних взаємовідносин при запальних процесах між умовно патогенними мікроорганізмами та представниками нормомікрофлори цього біотопу. Дані про співвідношення мікрофлори ротової порожнини та мікрофлори великих слинних залоз при хронічних запальних процесах практично відсутні. Викликають зацікавлення дані щодо діагностичного

значення імунних порушень при цих захворюваннях, а також залежності змін у системному імунитеті при розвитку дисбіозу [13].

Мікробна флора порожнини рота надзвичайно різноманітна і складається із представників усіх груп мікроорганізмів: бактерій, актиноміцетів, грибів, найпростіших, спірохет, вірусів та ін. Значна частина мікроорганізмів порожнини рота дорослої людини представлена анаеробними таксонами. Більше половини нормофлори порожнини рота становлять бактерії родів *Veilonella* та *Bacterioides*. Стафілококи, лактобацили, спірохети, лептоспіри, фузобактерії, бактероїди, нейсерії, дріжджі та інші гриби, найпростіші знаходяться у порожнині рота у значно меншій кількості. Хоча ці мікроорганізми постійно персистують у порожнині рота, вони ніколи не бувають представлені так численно, як стрептококи, вейлонели та дифтероїди [13].

Завдяки слині організму вдається здійснювати контроль над мікробним біоценозом порожнини рота. Нормальна флора порожнини рота сприятлива для макроорганізму, оскільки вона захищає його від багатьох патогенних збудників, що потрапляють ззовні. Слинні залози продукують ряд речовин, що володіють антимікробною дією: лізоцим, лактопероксидаза, лактоферин, агглютиніни та ін. Ці слинні протеїни не є частиною імунної системи, але вони включаються в схему загального антимікробного захисту слизових оболонок, який є частиною імунологічного контролю [14].

Вищевказане вимагає проведення пошуків нових підходів до корекції мікробіоценозів слинних залоз при хронічних захворюваннях. Заслугує на увагу корекція мікрофлори біологічних еконіш макроорганізму з використанням пробіотиків.

Розвиток метаболічних змін в слинних залозах за умов тривалої гіпергастринемії. Нами встановлено, що в умовах тривалої омепразол-індукованої гіпергастринемії, яка моделювалася шляхом довготривалого введення інгібітору протонної помпи, відбувалось підвищення активності NO-ергічної системи в тканинах слинних залоз щурів. Одночасно з цим також

відбувалось накопичення в слинних залозах NO_2^- , метаболіту циклічних перетворень оксиду азоту та можливого субстрату для утворення NO за рахунок нітритредуктазних систем. Максимальна активність NO-синтази у слинних залозах щурів спостерігалась на 14 добу, а вміст NO_2^- досягав максимального значення на 21 добу введення омепразолу [15, 16].

Досліджуючи NO-ергічну систему піднижньощелепних слинних залоз за умов гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном отримали такі результати: активність NO-синтази при 28-денному введенні омепразолу вірогідно підвищилась в 1,45 разу, а вміст нітритів достовірно збільшився в 1,18 разу. За умов стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном активність NO-синтази на 28 добу експерименту достовірно підвищилась у 1,37 разу та 1,53 разу відповідно, порівняно зі щурами без стимуляції секреції, а вміст нітритів при цьому достовірно збільшувався при стимуляції карбахоліном та достовірно не змінювався при стимуляції гістаміном [17]. На 28 добу введення омепразолу активність орнітиндекарбоксилази знижувалась в 1,1 разу ($p < 0,05$), а за умов поєднаної дії гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном – у 1,29 рази ($p < 0,05$) та 1,14 рази ($p < 0,05$) відповідно порівняно з контролем. За умов введення стимуляторів секреції, активність орнітиндекарбоксилази знижувалась в 1,25 разу ($p < 0,05$) при застосуванні гістаміну та достовірно не змінювалась при введенні карбахоліну, порівняно зі щурами без стимуляції. Достовірне зниження активності орнітиндекарбоксилази за умов введення гістаміну як окремо, так і в поєднанні з омепразолом свідчить про гальмівний вплив гістаміну на синтез біогенних поліамінів [17].

На 28 день введення омепразолу підвищення вмісту окисно-модифікованих білків в тканинах слинних залоз порівняно з контролем склало в 1,33 разу, а за умов поєднаної дії гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном – у 1,46 разу та 1,39 разу відповідно порівняно з контролем. Це свідчить про активацію вільнорадикального окиснення в тканинах слинних залоз щурів в умовах тривалої гіпергастринемії та стимуляції

секреції гістаміном та карбахоліном. Вміст молекул середньої маси в тканинах слинних залоз щурів також збільшився в 1,32 разу на 28 добу введення омепразолу, а за умов поєднаної дії гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном – у 1,43 разу та 1,39 разу відповідно порівняно з контролем. Це свідчить про розвиток ендотоксемії та суттєвих метаболічних розладів в слинних залозах щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії [18].

Вміст окисно-модифікованих білків (ОМБ) в слинних залозах щурів в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії на 28 добу введення омепразолу збільшився в 1,33 разу порівняно з контролем. Використання мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» протягом 28 діб на тлі омепразол-індукованої гіпергастринемії сприяло вірогідному зменшенню вмісту ОМБ в тканинах слинних залоз порівняно з контролем. Аналізуючи динаміку застосування мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» на 7, 14, 21 добу експерименту отримали вірогідне зменшення вмісту ОМБ в слинних залозах щурів порівняно з тваринами, яким вводили омепразол без корекції. Вміст молекул середньої маси (МСМ) в слинних залозах щурів при 28-денному введенні омепразолу збільшився в 1,32 разу порівняно з контролем. Це свідчить про розвиток ендотоксемії та суттєвих метаболічних розладів в слинних залозах щурів при тривалому введенні омепразолу. Аналізуючи в динаміці на 7, 14, 21, 28 доби експерименту вміст МСМ в тканинах слинних залоз щурів за умов використання мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» на тлі гіпергастринемії спостерігаємо зниження їх вмісту порівняно з тваринами без корекції. Вміст малонового діальдегіду у піднижньощелепних слинних залозах щурів на 28 добу введення омепразолу був у 1,39 разу вище, ніж у контрольних щурів. Активність каталази в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії знизилась в 1,47 разу, а активність супероксиддисмутази (СОД) – у 1,66 разу. Це свідчить про активацію ПОЛ, та виснаження ферментних антиоксидантних систем слинних залоз щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії. Корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії мультипробіотиком

«Симбітер ацидофільний» приводить до збільшення активності супероксиддисмутази в 1,4 разу, каталази – в 1,33 разу, а також до зниження вмісту МДА в 1,2 разу в тканинах слинних залоз, порівняно із щурами, що не отримували корекцію. Це свідчить про те, що застосування мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» знижує процеси ПОЛ та підвищує активність ферментних антиоксидантних систем слинних залоз [19].

За умов глютамат-індукованого ожиріння встановлено достовірне підвищення вмісту ТБК-реактивних, ОМБ та вмісту МСМ у тканинах піднижньощелепних слинних залоз дослідних щурів порівняно з контролем. За цих умов активність СОД та каталази вірогідно знижувалась порівняно з контролем. Отже, глютамат-індуковане ожиріння призводить до патологічних змін у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів, а саме: дисбалансу про- та антиоксидантної систем та розвитку оксидативного стресу, що супроводжується ендотоксикозом [20, 21].

За результатами дослідження протеїназно-інгібіторного потенціалу ротової рідини хворих на хронічний генералізований пародонтит можна дійти висновку, що використання препарату «Симбітер ацидофільний концентрований» спільно з місцевою протизапальною терапією в 1,3 разу знизили загальну протеолітичну активність у порівнянні із застосуванням лише «Симбітер омега» в дентоальвеолярних капах, тоді як застосування «Симбітер омега» в 1,71 та 1,13 разу підвищило загальну антитриптичну активність у порівнянні з групою, де застосовували «Симбітер ацидофільний концентрований» [22, 23].

Висновок. Отже, з одного боку різні органи та системи, в тому числі органи травного тракту, імунна, нервова та ендокринна системи впливають на морфо-функціональний стан слинних залоз, а з іншого самі слинні залози впливають на інші органи, в першу чергу, органи травного тракту. Вони відіграють важливу роль в процесах травлення, захисту, підтримання резистентності та регуляції в нормі та при розвитку патологічних процесів.

Література:

1. Тарасенко Л.М. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты) / Л.М. Тарасенко, Г.А. Суханова, В.П. Мищенко [и др.]. – Томск: Издательство НТЛ, 2002. – 124 с.
2. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна / А.Б. Денисов. – [5-е изд., перераб. и доп.]. – М.: Издательство РАМН, – 2003. – 136 с.
3. Ромачева И.Ф. Заболевания и повреждения слюнных желез / Ромачева И.Ф., Юдин Л.А., Афанасьев В.В. [и др.]. – М.: Медицина, 1987 – 240 с.
4. Саяпіна Л.М. Морфофункціональний стан великих слинних залоз при запальних захворюваннях прилеглих до них тканин: автореф. дис. на здобуття наукового ступеню канд. мед. наук: / Л.М. Саяпіна. – Полтава, 1997. – 19 с.
5. Pokorny G. Types of atrophic gastritis in patients with primary Sjögren's syndrome / G. Pokorny, G. Karácsony, J. Lonovics [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 1991. – № 50(2). – P. 97-100.
6. Chilla R. Function of salivary glands and sialochemistry in sialadenosis / R. Chilla, C. Arglebe // Acta oto-rhino-laryng. Belg. – 1983. – Vol 37, №2. – P. 158-164.
7. Barka T. Biologically active polypeptides in submandibular glands / T. Barka // J. Histochem. Cytochem. – 1980 – № 28. – P. 836-859.
8. Jones B.S. A case of the Zollinger-Ellison syndrome associated with hyperplasia of salivary and Brunner's glands / B.S. Jones, J.J. O'Hagan, D.N. Phear [et al.] // Gut. – 1970. – №11. – P. 837-839.
9. Суходоло В.Д. Динамика секреторной и экскреторной функций желудка и активность калликреин-кининовой системы после удаления околоушных желез / В.Д. Суходоло, В.Н. Васильев. // Физиологический журнал СССР. – 1981. – Т.67, №2. – С. 247-251.
10. Godley J.M. Regulation of the gastrin promoter by epidermal growth factor and neuropeptides / J.M. Godley, S.J. Brand // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 1989. – № 86(9). – P. 3036-3040.

11. Shiotani A. The transcriptional regulation of the human gastrin gene by EGF / A. Shiotani // *Nippon. Rinsho.* – 1996. – №54(4). – P. 1087-1091.
12. Кузнецов Е.В. Микробная флора полости рта и ее роль в развитии патологических процессов / Е.В. Кузнецов, В.Н. Царев // *Терапевт. стоматол. Учебное пособие.* – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – С. 178-212.
13. Лесовая И.Г. Роль микробного фактора в патогенезе хронических воспалительных заболеваний слюнных желез / И.Г. Лесовая, А.Л. Иващенко // *Медицина сегодня и завтра.* – 2003. – №4. – С.162-165.
14. Большакова Г.М. Значення показників неспецифічного імунного захисту в розвитку сіалоаденітів / Г.М. Большакова, С.В. Бірюкова, І.Г. Лісова // *Буковінський медичний вісник.* – 2006. – Том 10, №4. – С. 210-213.
15. Сухомлин А.А. Вплив мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» на активність орнітиндекарбоксилази, α -амілази та NO-ергічну систему слинних залоз за умов гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада, Т.В. Берегова, Д.С. Янковський // *Світ медицини та біології.* – 2011. – № 2. – С. 58-61.
16. Сухомлин А.А. Вплив довготривалого введення омепразолу на тканини слинних залоз щурів / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // *Медична хімія,* 2009. – Т.11, № 3. – С. 83-85.
17. Сухомлин А.А. Активність орнітиндекарбоксилази, α -амілази та NO-ергічної системи слинних залоз за умов гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА.* – 2010. – Т.10, вип. 1 (29). – С. 87-90.
18. Сухомлин А.А. Активність протеолітичних та вільнорадикальних процесів в слинних залозах щурів за умов гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // *Загальна патологія та патологічна фізіологія.* – 2011. – Т.6, №1. – С. 72-75.

19. Сухомлин А.А. Експериментальна корекція мультипробіотиком «Симбітер[®] ацидофільний» оксидативного стресу та протеїназно-інгібіторного дисбалансу слинних залоз в умовах гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Світ медицини та біології. – 2010. - № 2. – С.169-172.
20. Гордієнко Л.П. Протеїназно-інгібіторний потенціал та вільно-радикальні процеси у тканинах слинних залоз щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння / Л.П. Гордієнко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2013. – Т. 13, вип. 4 (44). – С. 82-84.
21. Гордієнко Л.П. Розвиток оксидативного стресу в тканинах слинних залоз щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння / Л.П. Гордієнко, Т.В. Берегова, К.С. Непорада, Т.М. Фалалєєва // Фізіологічний журнал. – 2014. – Т. 60, № 4. – С. 105-107.
22. Микитенко А.О. Патогенетичне обґрунтування ефективності мультипробіотикотерапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / А. О. Микитенко. – Суми, 2015. – 20с.
23. Микитенко А.О. Порівняльна характеристика експериментальної корекції патологічних змін в тканинах пародонта за умов тривалого гіпоацидитету та використання мультипробіотиків «Симбітер ацидофільний» та «Симбітер омега» / А.О. Микитенко, А.М. Манько, К.С. Непорада // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2012. – Т. 12, вип. 4 (40). – С. 142-145.